

Использование препаратов метаболического действия в терапии гнездовой алопеции

Сербина И. М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ В ТЕРАПІЇ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ Сербіна І.М.

Вивчена ефективність препарату метаболічної дії Кардонату при лікуванні хворих на гніздову алопецію. Показано позитивний вплив комплексної терапії з використанням Кардонату на клінічний перебіг дерматозу, рівень показників перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи, імунологічних порушень. Отримані результати свідчать про патогенетичну обґрунтованість і перспективність використання препаратів метаболічної дії в терапії гніздової алопеції.

EXPERIENCE OF USING METABOLIC DRUGS THERAPY OF ALOPECIA AREATA Serbina I.M.

The efficiency of metabolic drug Cardonat in treating patients with alopecia areata is studied. The positive effect of complex therapy using Cardonat at the clinical course of the dermatosis, the level of indices of lipid peroxidation and antioxidant system, of immunological disorders are noted. The obtained results testify the pathogenetic validity and perspectives of the metabolic drugs in the treatment of alopecia areata.

Накопленные к настоящему времени факты свидетельствуют об этиологической полигенности гнездовой алопеции (ГА), в развитии которой важную роль играют наследственная предрасположенность, экзо- и эндогенные триггеры [1, 2]. Активный цикл роста волос зависит от взаимодействия иммунокомпетентных клеток и матрикса волосяного фолликула и вовлекает широкий спектр различных клеточных и молекулярных регулирующих процессов [5, 8]. К числу важнейших триггерных факторов развития ГА относятся [1, 7]:

- функциональные нарушения нервной системы;
- патология щитовидной и половых желез;
- нарушения баланса микроэлементов и аминокислот;
- нарушения гемодинамики и транскапиллярного обмена кислорода с признаками тканевой гипоксии;
- цитотоксическое действие продуктов перекисного окисления липидов и др..

Известно, что даже небольшие изменения в системе микроциркуляции отражаются на кровотоке и жизнедеятельности ткани, ведут к ее морфологической перестройке. Наличие стойкого длительного спазма артериол и венозного застоя, агрегация эритроцитов, наблюдаемые при ГА, приводят к выраженным нарушениям капиллярно-тканевой диффузии, накоплению недоокисленных продуктов в очагах поражения, способствуют поддержанию воспаления и хроническому течению заболевания [1, 5]. По мнению многочисленных исследований, развитие гипоксии является одним

из ключевых факторов активации процессов перекисного окисления липидов [7]. Переход клеток в патологическое состояние определяется повреждением мембран, белков и нуклеиновых кислот, накоплением свободно-радикальных соединений, изменением скорости их нейтрализации и выведением из клеток. В то же время нарушение окислительно-восстановительного баланса является дисрегуляторным фактором в процессе Т-клеточной активации, приводит к изменению их функциональной активности, снижению пролиферативной активности и дифференцировки макрофагов и Т-лимфоцитов, что обуславливает цитотоксическое действие [3, 8]. Возникновение дисбаланса регуляторных субпопуляций, секреции цитокинов может быть связано с нарушением внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса и приводит к срыву механизмов аутоотолерантности. Введение экзогенных антиоксидантов не только позволяет снизить интенсивность ПОЛ, нормализовать метаболические сдвиги, но также оказывает модулирующее влияние на иммунный ответ [2, 5].

Метаболическая терапия предполагает применение лекарственных средств, содержащих вещества, свойственные внутренней среде организма и обладающие первично метаболическим действием. В отличие от абсолютного большинства других лекарственных средств, они влияют на обмен веществ не через регулирующие механизмы, а непосредственно включаясь в биохимические процессы в качестве субстратов,

коферментов, кофакторов или других участников метаболизма (энергетического, пластического, электролитного и др.) [4, 6]. В большинстве клинических ситуаций метаболические средства играют вспомогательную роль, но если нарушения метаболизма являются основным патогенетическим механизмом, они становятся основой лечения [2].

Одним из метаболических препаратов является Кардонат (производства совместного украинско-испанского фармацевтического предприятия «Сперко Украина»). Это комбинированный препарат, действие которого обусловлено синергическими эффектами входящих в его состав компонентов; одна капсула содержит:

- карнитина хлорид - 100 мг;
- лизина гидрохлорид - 50 мг;
- пиридоксальфосфат - 50 мг;
- кокарбоксилаза - 50 мг;
- кобамамид - 1 мг.

Целью работы была оценка эффективности препарата Кардонат в комплексном лечении метаболических и иммунных нарушений у больных ГА.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 27 больных ГА в возрасте 18-50 лет, из них 12 мужчин и 15 женщин. Из сопутствующей патологии у больных алопецией наиболее часто отмечались дисциркуляторная энцефалопатия, гипертиреоз, гепатит и др. Пациенты разделены на три группы в зависимости от степени тяжести заболевания:

- легкая степень тяжести выявлена у 12 больных очаговой формой (площадь поражения волосистой части головы до 25 % и давность заболевания до 6 месяцев);
- группу со средней степенью тяжести составили 8 пациентов, из них:
 - 1) два больных субтотальной формой с площадью поражения от 25 до 50 %;
 - 2) три больных лентовидной формой с площадью поражения от 25 % до 50 %;
 - 3) три больных локальной формой с площадью поражения более 25 %;
 давность заболевания – от 6 месяцев до 4 лет;
- тяжелая степень ГА установлена у 8 больных (3 больных тотальной и 5 субтотальной формой, площадь поражения превышала 50 %, давность заболевания – более 4 лет).

На фоне базисной терапии больным ГА назначали Кардонат внутрь – по 1-2 капсулы 3 раза в сутки после еды в течение 4-8 недель, в зависимости от степени тяжести заболевания. Эффективность и переносимость лечения препаратом Кардонат оценивали по динамике клинических проявлений заболевания, биохимическим и иммунологическим параметрам крови.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Определение активности:

- перекисного окисления липидов (ПОЛ) – уровней:

- 1) диеновых конъюгат (ДК);
- 2) малонового диальдегида (МДА);

- антиоксидантной защиты (АОЗ) – уровней:

- 1) супероксиддисмутазы (СОД);
- 2) каталазы (Кат);
- 3) токоферола (α -ТФ), –

проводили спектрофотометрическим методом.

Состояние иммунитета оценивали по количеству $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$, $CD16+$, $CD19+$, значению коэффициента $CD4+/CD8+$. При этом использовали комплекс общепринятых стандартных унифицированных иммунологических тестов с количественным определением иммунокомпетентных клеток разного типа с помощью набора моноклональных антител («Сорбент», РФ) методом непрямой мембранной иммунофлуоресценции. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу M. Digenn.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием параметрического критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При анализе полученных результатов наблюдались отчетливые признаки избыточной активации процессов ПОЛ и депрессии факторов АОЗ. Степень изменений в системе ПОЛ и АОЗ зависела от тяжести течения патологического процесса (табл. 1). Наибольшая интенсификация ПОЛ выявлена у больных с тяжелой ГА (3 группа), увеличение уровня ДК и МДА происходило в 1,5-1,6 раза по сравнению с аналогичными в контрольной группе. Повышение содержания в сыворотке крови первичного радикального продукта – ДК – связано с активацией начальных стадий свободно-радикального окисления. Накопление высоколабильного продукта ПОЛ может не сопровождаться повреждением биомембран, но в то же время является прогностическим критерием, т. к. опережает во времени развитие болезни. Увеличение МДА свидетельствует о стойкой активации ПОЛ, недостаточности активности всех «эшелонов» системы АОЗ, возможных повреждениях в органах и тканях.

При изучении АОЗ у больных до лечения установлено:

- достоверное уменьшение активности Кат у всех пациентов, наиболее выраженное при тяжелой степени дерматоза – снижение уровня в 1,6 раза;

- снижение концентрации СОД и ТФ у пациентов 2 и 3 группы (СОД – в 1,3 и 1,5 раза, ТФ – в 1,4 и 2,0 раза соответственно), в то время как у больных 1 группы (легкая степень тяжести заболевания) их уровень имел тенденцию к повышению относительно аналогичных контрольных значений.

Таблица 1 - Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у больных ГА в процессе терапии препаратом Кардонат

Показатели		Больные ГА			Контрольная группа, n=12
		1 группа, n=12	2 группа, n=8	3 группа, n=7	
ДК, ммоль/л	до лечения	68,21±4,16	76,43±5,12	81,94±5,34	56,14±4,02
	после лечения	57,64±4,38	58,48±4,42	59,32±4,52	
МДА, ммоль/л	до лечения	22,45±2,12	27,18±2,74	29,34±3,34	18,42±1,28
	после лечения	19,02±1,68	20,46±2,10	22,84±2,48	
СОД, Е/г	до лечения	72,41±4,98	52,18±4,11	46,10±4,20	66,82±4,64
	после лечения	70,86±4,68	64,32±4,30	61,32±4,24	
Кат, мкат/л	до лечения	21,12±2,06	18,36±1,16	15,98±0,86	25,68±2,62
	после лечения	24,42±2,32	22,82±2,41	20,78±2,16	
ТФ, мкмоль/л	до лечения	6,89±0,24	4,85±0,14	3,12±0,08	6,45±0,18
	после лечения	6,49±0,22	5,90±0,12	5,08±0,11	

Примечание: Отличия между показателями у больных и лиц контрольной группы достоверны при $p < 0,05$.

При оценке некоторых показателей иммунитета у больных ГА (табл. 2) установлено снижение неспецифической резистентности организма, уменьшение в крови уровня $CD3^+$, $CD16^+$, T -хелперов ($CD4^+$) и T -супрессоров ($CD8$), увеличение иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$), $CD19^+$ и ЦИК. По мере нарастания тяжести течения и длительности патологического процесса происходило более выраженное угнетение клеточного и активация B -клеточного звеньев, нарушение регуляторного состояния иммунной системы.

Наиболее значимые отклонения иммунных показателей выявлены у больных 3 группы:

- снижение уровней $CD4^+$ – в 1,3 раза и $CD8^+$ – в 1,9 раза;
- увеличение значения иммунорегуляторного индекса – в 1,8 раза;
- повышение содержания $CD19^+$ – в 1,6 раза.

Использование в комплексном лечении Кардоната оказывало положительное влияние на клиническое течение дерматоза, которое выразилось в прекращении прогрессирования процесса, восстановлении фолликулярного аппарата и появлении роста волос. Анализ ближайших результатов лечения больных 1 и 2 групп выявил:

- отсутствие признаков прогрессирования процесса – на 14-20-й дни терапии;
- расширение устьев волосных фолликулов – на 15-18-й дни;
- рост волос – на 25-30-й дни (при очаговой форме) и через 1-1,5 месяца – у пациентов с многоочаговой и субтотальной формами.

У больных с тотальной ГА отмечена незначительная позитивная динамика клинических проявлений, свидетельствующая о необходимости применения иммуносупрессивной терапии.

Таблица 2 - Динамика некоторых показателей иммунитета у больных ГА в процессе терапии препаратом Кардонат

Показатели		Больные ГА			Контрольная группа, n=12
		1 группа, n=12	2 группа, n=8	3 группа, n=7	
$CD3^+$, %	до лечения	48,2±0,5	44,0±0,4	41,4±0,2	52,3±1,1
	после лечения	52,8±1,0	50,1±0,6	44,2±0,3	
$CD4^+$, %	до лечения	38,4±1,2	35,2±0,8	31,2±0,6	40,3±1,6
	после лечения	41,0±1,9	38,8±1,2	33,6±0,8	
$CD8^+$, %	до лечения	20,8±0,8	16,4±0,4	11,3±0,6	22,4±1,2
	после лечения	24,2±1,4	21,15±1,0	14,3±0,8	
$CD16^+$, %	до лечения	10,9±0,8	9,6±0,4	7,1±0,2	12,0±0,5
	после лечения	12,8±0,9	9,8±0,8	7,8±0,6	
$CD19^+$, %	до лечения	20,8±0,3	23,4±0,5	30,2±0,4	18,8±1,6
	после лечения	18,2±0,2	20,3±0,4	24,4±0,3	
$CD4^+/CD8^+$	до лечения	1,8±0,1	2,1±0,2	2,8±0,3	1,7±0,3
	после лечения	1,7±0,1	1,8±0,1	2,3±0,2	
ЦИК, г/л	до лечения	3,4±0,4	4,1±0,4	5,6±0,6	2,8±0,8
	после лечения	2,6±0,2	3,0±0,2	4,9±0,4	

Примечание: Отличия между показателями у больных и лиц контрольной группы достоверны при $p < 0,05$.

Динамика показателей ПОЛ и АОЗ после лечения показала благоприятное воздействие Карбоната. Наиболее значимые изменения наблюдались при легкой и средней степени тяжести ГА, когда отмечалась нормализация уровня исследуемых показателей. У пациентов 3 группы наблюдалась тенденция к улучшению:

- снижение уровня:
 - 1) ДК – на 27,2 %;
 - 2) МДА – на 22,4 %;
- повышение концентрации:
 - 1) СОД – на 19,6 %;
 - 2) КТ – на 28,6 %;
 - 3) ТФ – на 56,4 %;

однако при этом значения величин не достигали уровня показателей у здоровых лиц.

Наблюдалась позитивная динамика показателей иммунного статуса после комплексной терапии больных ГА с включением Кардоната. Если у пациентов с легкой и средней степенью тяжести течения патологического процесса исследуемые показатели достигали значения группы контроля, то у лиц с тяжелым и длительным течением заболевания значения иммунологических показателей имели только тенденцию к улучшению. Уровень показателей клеточного иммунитета у больных 3 группы превышал значения у здоровых лиц:

- $CD3+$ и $CD4+$ – в 1,2 раза;
- $CD8+$ – в 1,6 раза;

- $CD16+$ – в 1,5 раза,
а концентрации $CD19+$ и ЦИК были выше, соответственно, в 1,3 и 1,7 раза.

При применении Кардоната больные с различными формами ГА отмечали хорошую переносимость препарата; побочных эффектов не наблюдалось.

Полученные нами результаты демонстрируют эффективное влияние Кардоната на патогенетические факторы ГА при легкой и средней степени тяжести заболевания; у пациентов с тяжелым течением дерматоза препарат необходимо назначать как дополнительный метод лечения к иммуносупрессивной терапии.

Предполагается, что положительный потенциал Кардоната при различных формах ГА связан с особенностями механизма его действия; компоненты Кардоната [2, 4, 5]:

- обладают широким спектром метаболической активности, антиоксидантным действием, регулируя функциональную активность ферментативных систем;
- положительно влияют на эндотелий сосудов, способствуя улучшению реологических свойств крови и устранению микроциркуляторных расстройств;
- нормализуют процессы межклеточного взаимодействия, клеточный иммунитет.

Выводы

1. Изучение патогенетических аспектов ГА способствует не только пониманию потенциальных механизмов заболевания, но и является ключом к созданию методов лечебного воздействия, направленных на разрыв патологических путей, которые поддерживают аутоиммунизацию. Большое внимание следует уделять коррекции метаболических сдвигов, нарушений окислительно-восстановительных процессов, что может положительно влиять на модуляцию

иммунного ответа.

2. Использование средств метаболического действия (препарат Кардонат) в комплексной терапии ГА позволяет повысить эффективность лечения путем торможения интенсивности ПОЛ, увеличения активационного потенциала клеток и стабилизации окислительно-восстановительных процессов, оптимизирующего влияния на иммунный статус, тем самым способствуя улучшению клинического течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотная Л.А., Бобейко Ю.С. Очаговая и диффузная алопеция // Междунар. мед. журнал. – 2002. – Т. 8, № 1-2. – С. 178-180.
2. Белик И.Е. Обоснование и эффективность метаболической терапии в комплексном лечении больных хронической красной волчанкой // Дерматология та венерология. – 2005. – № 4 (30). – С. 29-32.
3. Диденко И.В. Иммуноопосредованные аспекты патогенеза гнездной алопеции и методы их реабилитации. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов, 2006. – 18 с.
4. Беловол А.Н., Князькова И.И. Перспективы фармакологической коррекции гипоксии в кардиологии и неврологии // Ліки України. – 2009. – № 3. – С. 5-10.
5. Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Гаджигороева А.Г. Современные представления об этиологии и патогенезе алопеции // Клинич. дерматология и венерология. – 2009. – № 4. – С. 4-8.
6. Серков В.К., Липницкий Т.Н., Зайков С.В., Козловский В.А. Метаболическая терапия в клинике внутренних болезней: Метод. рекоменд. – Винница, 2003. – 26 с.
7. Bolduc Ch. Alopecia areata // The Medscape J. – 2006. – Vol. 110, No 2. – P. 678-683.
8. Tobin D.J. New findings in alopecia areata // JEADV. – 2002. – Vol. 17 (Suppl. 3). – P. 67.